ITEM 293 : AGRANULOCYTOSE MÉDICAMENTEUSE

Neutropénie (PNN < 1,5 G/L) ou **agranulocytose** (= neutropénie profonde de grade IV = PNN < 0,5 G/L) **=** accident hématologique iatrogénique fréquent (2,4% des accidents iatrogéniques), de mauvais pronostic = **5% de décès** malgré une prise en charge précoce et adaptée
Risque majeur quel que soit le mécanisme est infectieux = risque choc septique à BGN +++

Agranulocytose médicamenteuse

Agranulocytose toxique

= **Mécanisme central par toxicité médullaire sur les précurseurs cellulaires touchant les 3 lignées**
- **Post-chimiothérapie** (plus fréquente) : effet indésirable prévisible et attendu
- **Médicamenteuse accidentelle** (rare) : **psychotrope (phénothiazine)**…
- **Dose-dépendante**, d'installation **progressive**, généralement **à J10** d'une chimiothérapie
- Profondeur de l'aplasie dépend de : âge, thérapeutiques antérieures, maladie causale, nature et dose de la chimiothérapie elle-même

Agranulocytose immunoallergique

= Agranulocytose aiguë médicamenteuse
= **Mécanisme immunoallergique périphérique** (haptène) : accident iatrogène suite à l'administration d'un médicament (non immunogène par lui même), après une phase de sensibilisation parfois lointaine (plusieurs années)
- **Autres lignées épargnée**s : **neutropénie isolée** ou **lymphopénie** associée
- Délai de survenu : **1 à 3 semaines** après l'introduction du médicament (voire plus précocement si réintroduction d'un médicament), d'apparition aiguë et brutale
- **Indépendante de la dose** reçue, d'**installation brutale** après un 1er contact sensibilisant
- Médicaments : **antithyroïdien de synthèse**, **clozapine**, **déféripr**one, **antibiotique** (**carbimazole, dapsone**, **pénicilline G fortes doses**), **diprydone**, **ticlopidine**, **procaïnamide**, **rituximab**, **sulfasalazine**
- Critères d'imputabilités (peu utilisé) : **culture de progéniteurs médullaires** avec et sans sérum du patient et médicament, recherche d'**Ac anti-granulocytes** par IF ou immuno-enzymatiques
- Faible incidence (2 à 16 cas/million/an)
- Surtout observée chez l'adulte avec une prédominance féminine
→ Tout médicament est potentiellement dangereux
→ Déclaration impérative à un centre de pharmacovigilance

Diagnostic

SF

Syndrome infectieux : **fièvre** si **≥ 38,3°C** ou **2 prises de température à ≥ 38°C à 1 d'intervalle**
- **Infection localisée** (**cutanée, ORL, pulmonaire**…) ou **généralisée** (**sepsis**, **choc septique**)
Absence de foyer infectieux local est habituelle à la phase initiale (pas de PNN = pas de pus)
On distingue 3 tableaux cliniques - fièvre cliniquement documentée (signes cliniques et/ou radiologiques sans documentation microbiologique) : 10% cas
- fièvre microbiologiquement documentée (avec ou sans foyer) : 30% cas
- pas de documentation ni clinique ni microbiologique : 60% cas
- **Lésions ulcéro-nécrotiques des muqueuses** (par déficit en PNN) : **angine ulcéro-nécrotique très évocatrice**
Découverte fortuite sur une NFS de surveillance systématique (pendant une chimiothérapie ou un traitement à risque) : neutropénie symptomatique ou non

SC

- Examen général : prise de température, PA, pouls, saturation
- Recherche d'une **porte d'entrée infectieuse** : cutanée, pulmonaire, génito-urinaire, digestive…
- Recherche de **signes de choc septique** : hypotension, tachycardie, marbrures, défaillance multiviscérale
- Recherche de **signes d'insuffisance des autres lignées** : hémorragie, anémie
- Recherche de **signe d'hémopathie** : ADP, hépatosplénomégalie

PC

- NFS + frottis sanguin : PNN < 0,5 G/L (parfois à 0) ± atteintes des autres lignées si mécanisme toxique central
- Bilan infectieux :
  . **Hémoculture périphérique ± centrale** : 2 paires aérobie/anaérobie à 30min ou 1h d'intervalle
  . Recherche de porte d'entrée systématique : **RP, ECBU, coproculture, prélèvement de gorge**

Myélogramme

= indispensable en dehors d'un contexte de chimiothérapie
Rôle diagnostique (confirme l'atteinte de la lignée granuleuse) et pronostique (évalue le début de la régénération de cette lignée avec la présence des promyélocytes notamment)
- **Agranulocytose immunoallergique** : **moelle de richesse normale, sans précurseurs de la lignée granuleuse ou aspect de pseudo-blocage de maturation au stade promyélocyte**

DD

→ La cause médicamenteuse est l'étiologie prédominante d'**agranulocytose acquise et isolée de l'adulte**
- **Leucémie aiguë** ou **myélodysplasie** révélée par une agranulocytose (rare) : diagnostic au myélogramme
- **Neutropénie secondaire à une infection virale** : n'atteint généralement pas le stade d'agranulocytose
- **Agranulocytose par infection bactérienne septicémique très sévère** (exceptionnel)
- Neutropénie ancienne et stable chez un sujet africain : **neutropénie ethnique**, parfois profonde

Évolution	Post-chimiothérapie		- Durée d'agranulocytose variable selon l'intensité de la chimiothérapie délivrée : de quelques jours (plutôt chimiothérapie de cancer solide) à plusieurs semaines (plutôt chimiothérapie d'induction des hémopathies malignes)
	Aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle		- **Arrêt immédiat et définitif du médicament présumé** - En l'absence de **restauration hématopoïétique spontanée** : traitement identique aux aplasies médullaires graves
	Agranulocytose aiguë médicamenteuse		- **Arrêt immédiat et définitif du médicament responsable** : PNN > 0,5 G/L en **8 à 10 jours**, puis **normalisation rapide** (plus rapide en cas de pseudo-blocage de maturation), parfois suivi d'une **monocytose**, puis d'une **myélémie** avec **polynucléose neutrophile transitoire** (« de rebond ») - Remise d'un certificat relatant l'accident intervenu, avec **contre-indication au médicament**
TTT	Mise en condition		= **Urgence thérapeutique** → hospitalisation immédiate en cas de neutropénie fébrile post-chimiothérapie (hors forme peu grave) ou d'agranulocytose fébrile ou non hors contexte de chimiothérapie - **Isolement protecteur** : chambre seule / chambre ventilée par air stérile (pression positive ou flux luminaire) si agranulocytose de > 7 jours pour le risque fongique - Mesures de réanimation si besoin : oxygénothérapie, remplissage vasculaire… - Traitement symptomatique : **antalgique, antipyrétique**… - **Arrêt de tous les médicaments en cause ou présumés**
	Cause immunoallergique	TTT médical	**= Antibiothérapie probabiliste** active sur les CG+ et les BG- (après prélèvement) : IV, bactéricide, synergique - En l'absence d'ATCD infectieux à BMR et de voyage en pays de forte endémie de BMR : **monothérapie** par bêtalactamine antipyocyanique : uréidopénicilline, C3G, C4G, carbapénèmes - Ajout de **vancomycine** si suspicion d'infection de cathéter, d'infection cutanée ou présence de signes gravité hémodynamique ou respiratoire - Ajout d'un **aminoside** si instabilité hémodynamique - Adaptation secondaire à l'antibiogramme - Arrêt ATB : . en l'absence de documentation : lorsque PNN > 0,5 G/L et apyrexie stable . en cas de documentation : durée du traitement est celle qu'aurait reçu un patient non neutropénique Persistance d'une fièvre isolée (pas de nouveau signe clinique et pas de signe de gravité) n'est pas un critère pour escalader l'antibiothérapie
		Mesures associées	- **Enquête étiologique** d'imputabilité au médicament - **Déclaration à la pharmacovigilance** - **Liste des médicaments contre-indiqués** + **éducation sur l'automédication**
	Post-chimio-thérapie	En présence de signes de gravité cliniques	**Antibiothérapie probabiliste en hospitalisation** : identique à immunoallergique
		Sans signe de gravité	= **sans signe clinique de gravité**, de durée prévisible < 7 jours **- Antibiothérapie probabiliste en ambulatoire** : **Augmentin® + fluoroquinolone** - Si fièvre persistante > 48h ou apparition de signe de gravité → **hospitalisation**
		Mesures associées	- **Report de la cure** de chimiothérapie prévue initialement - Administration de **G-CSF** lors des prochaines cures
		Prévention	- **NFS** à réaliser **24-48h avant chaque cure** - Remettre une **ordonnance de NFS** après chaque cure, à faire si **fièvre > 38°**

APLASIE MÉDULLAIRE

Aplasie médullaire = insuffisance de production des cellules sanguines par insuffisance médullaire quantitative (atteinte de la cellule souche hématopoïétique)
- Rare (2 cas/millions d'habitants/an en Europe), 2 pics d'incidence = sujet jeune et sujet > 50 ans

Diagnostic	C			- **Syndrome anémique** : asthénie, pâleur, dyspnée, souffle systolique fonctionnel, angor - **Syndrome hémorragique cutanéo-muqueux** - **Infections**
	PC	**NFS**		- **Pancytopénie** : anémie arégénérative, thrombopénie, leuconeutropénie → possible bicytopénie à la phase précoce - **Taux de lymphocytes** généralement normal - Sans myélémie ni cellules anormales circulantes
		Myélo-gramme		- **Déficit cellulaire** touchant les 3 lignées myéloïdes : moelle **hypoplasique** (20 à 40% de cellularité médullaire), **aplasique** (< 20% de cellularité) ou **désertique** (moelle « de sureau ») ± Augmentation relative du taux de lymphocytes médullaires (sans aspect anormal) - Absence de cellules anormales (leucémie aiguë ou myélodysplasie) - **Caryotype médullaire** systématique à la recherche d'un **syndrome myélodysplasique** (évolution clonale)
		BOM		= **Indispensable** pour affirmer le diagnostic - Moelle pauvre - Élimine une **fibrose médullaire** ou un **envahissement métastatique**
		Bilan		- Bilan préthérapeutique : bilan prétransfusionnel, groupage HLA pré-allogreffe
			Bilan étiologique	- **Bilan hépatique, sérologies virales VHB, VHC, EBV, parvovirus, CMV et VIH** - Recherche d'un **clone HPN** : **immunophénotypage CD55 et CD59** - **Examen cytogénétique sanguin** (anomalie dans 10% des cas) : excès de cassure chromosomique avec la mitomycine C (**maladie de Fanconi**)
	Index de Camitta			= **Aplasie médullaire sévère** : dans 2/3 des cas - Richesse médullaire **< 25%** - 2 critères/3 : PNN < 0,5 G/L et/ou plaquettes < 20 G/L et/ou réticulocytes < 20 G/L
DD	= **Insuffisance médullaire à moelle riche** : - **Envahissement médullaire** : hémopathie maligne, métastase de cancer solide… - **Syndrome myélodysplasique**, notamment de **forme hypoplasique** - **Carence en vitamine B9** et/ou **vitamine B12**			
Cause	Congénital (rare)			- **Maladie de Fanconi** = chez l'enfant ou l'adulte jeune < 40 ans : retard staturo-pondéral, syndrome malformatif, tâches « café au lait », malformations rénales, cardiaques et osseuses - **Dyskératose congénitale de Zinsser-Engman-Cole**
	Acquis			- **Idiopathique** principalement = > 80% des cas : par mécanisme auto-immun - Iatrogène : **chimiothérapie anti-tumorale, chloramphénicol, colchicine, sels d'or, D-pénicillamine, antithyroïdiens de synthèse, phénylbutazone, colchicine, sulfamides…** - Toxique : **benzène, radiations ionisantes** - Infectieuse : **hépatite virale**, **EBV**, **VIH**, **CMV**, **parvovirus B19** - **Thymome** - **Hémoglobinurie paroxystique nocturne**
TTT	Traitement symptomatique			- **Transfusion sanguine** (produits irradiés) - **Traitement anti-infectieux** si fièvre - **G-CSF** uniquement en cas d'infection sévère
	Traitement étiologique			- **Retrait de l'agent causal** dès que possible - Aplasie sévère : - **Traitement immunosuppresseur** : **sérum anti-lymphocytaire** + **ciclosporine** - **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques** si aplasie grave < 50 ans